

A MEDICAMENT AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

Publication number: WO0172305 (A1)

Publication date: 2001-10-04

Inventor(s): ABIDOV MUSA TAZHUDINOVICH [RU];
KHOKHLOV ALEXANDR PETROVICH [RU]

Applicant(s): RAMAZANOV ZIADIN MAGOMEDOVICH [RU];
ABIDOV MUSA TAZHUDINOVICH [RU];
KHOKHLOV ALEXANDR PETROVICH [RU]

Classification:

- international: A61K31/502; A61P29/00; A61P37/02;
A61P39/06; C07D237/32; A61K31/502;
A61P29/00; A61P37/00; A61P39/00;
C07D237/00; (IPC1-7): A61K31/502;
A61P29/00; A61P37/02; A61P39/06;
C07D237/32

- European: A61K31/502; C07D237/32

Application number: WO2001RU00086 20010228

Priority number(s): RU20000107351 20000328;
RU20000120270 20000801

Also published as:

US6489326 (B1)
US2002198208 (A1)
EP1203587 (A1)
EP1203587 (A4)
EA004056 (B1)

more >>

Cited documents:

SU130903 (A)
RU2113222 (C1)
SU656516 (A3)
US4226993 (A)

Abstract of WO 0172305 (A1)

The invention relates to medicine, in particular to medicaments influencing an immune system and to the pharmaceutical production of said medicaments. The aim of the invention is to develop a medicinal preparation of sodium salt 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione, possessing immuno-modulating, anti-inflammatory and antioxidant properties. The inventive medicament is produced from 3-nitro-phalic anhydride by means of a successive abstraction of an intermediate and a desired product: at the beginning it is 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione and afterwards 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione; the desired product is obtained by an interaction thereof with sodium hydroxide. The inventive method makes it possible to produce the medicament possessing a high pharmacological activity. Examples of the use of said medicament are also disclosed.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
4 октября 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Номер международной публикации:
WO 01/72305 A1

(51) Международная патентная классификация⁷: A61K
31/00, C07D 237/32, A61P 37/02, 39/06, 29/00

(21) Номер международной заявки: PCT/RU01/00086

(22) Дата международной подачи:
28 февраля 2001 (28.02.2001)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2000107351 28 марта 2000 (28.03.2000) RU
2000120270 1 августа 2000 (01.08.2000) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
(US)): РАМАЗАНОВ Зиадин Магомедович [RU/
RU]; 109469 Москва, ул. Братиславская, д. 46, кв.
460 (RU) [RAMAZANOV, Ziadin Magomedovich,
Moscow (RU)].

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: АБИДОВ Муса Тажудинович [RU/
RU]; 117607 Москва, ул. Лобачевского, д. 94, кв.
34 (RU) [ABIDOV, Musa Tazhudinovich, Moscow
(RU)].

(72) Изобретатель; и

(75) Изобретатель/Заявитель (только для (US)): ХОХ-

ЛОВ Александр Петрович [RU/RU]; 125117
Москва, ул. Большая Масловка, д. 27, корп.2, кв.
158 (RU) [KHOKHLOV, Alexandr Petrovich,
Moscow (RU)].

(74) Агент: БРЕГМАН Олег Мордухович; 125414 Мос-
ква, а/я 17 (RU) [BREGMAN, Oleg Mordukho-
vich, Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AL, AU,
BA, BG, CA, CN, CU, CZ, EE, ES, FI, GE, HR, HU,
IL, IN, IS, JP, KP, KR, LT, LV, MK, NO, NZ, PL,
RO, SI, SK, TR, UA, UZ, YU.

(84) Указанные государства (регионально): евразийский
патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE,
TR).

Опубликована

С отчетом о международном поиске.

С измененной формулой изобретения.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюлле-
тена РСТ.

WO 01/72305 A1

(54) Title: A MEDICAMENT AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Название изобретения: ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, in particular to medicaments influencing an immune system and to the pharmaceutical production of said medicaments. The aim of the invention is to develop a medicinal preparation of sodium salt 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione, possessing immuno-modulating, anti-inflammatory and antioxidant properties. The inventive medicament is produced from 3-nitro-phalic anhydride by means of a successive abstraction of an intermediate and a desired product: at the beginning it is 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione and afterwards 5-amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione; the desired product is obtained by an interaction thereof with sodium hydroxide. The inventive method makes it possible to produce the medicament possessing a high pharmacological activity. Examples of the use of said medicament are also disclosed.

[Продолжение на след. странице]



(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным препаратам, воздействующим на иммунную систему, и к химико-фармацевтическому производству таких препаратов.

Сущность изобретения состоит в разработке лекарственного препарата натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, обладающего иммуномодулирующими, а также противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Этот лекарственный препарат получают из 3-нитрофталевого ангидрида путем осуществления последовательности выделения промежуточных и целевого продуктов: вначале 5-нитро-2,3-дигидрофалазина-1,4-диона, а затем 5-амино-2,3-дигидрофалазина-1,4-диона, взаимодействием которого с гидрооксидом натрия получают целевой продукт.

Предложенный способ обеспечивает получение лекарственного препарата обладающего высокой фармакологической активностью.

Приведены примеры использования этого препарата.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Предполагаемое изобретение относится к медицине, а именно, к лекарственным препаратам, воздействующим на иммунную систему, и к производству таких препаратов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 5 Известен лекарственный препарат «Натрия нукленат»-натриевая соль нуклеиновой кислоты, являющийся препаратом иммунологического действия, представляющий собой белый или слегка желтоватый, легко растворимый в воде с образованием опалесцирующих растворов порошок, обладающий
- 10 способностью стимулировать миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, повышать фагоцитарную активность макрофагов и

активность факторов неспецифической резистентности (см., например М.Д.Машковский «Лекарственные средства», Изд. «Медицина», Москва, 1985, т. 2, с. 172).

Однако инъектирование этого препарата вызывает болезненные ощущения, что приводит к необходимости введения пациентам обезболивающих средств.

Наиболее близким аналогом-прототипом является применяемый в качестве иммуномодулятора и обладающий также противовоспалительными и антиоксидантными свойствами лекарственный препарат 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-дион натриевой соли дигидрат (см., например, патент РФ № 21113222 с приоритетом от 30.09.97г., МПК: А 61 К 31/04, А 61 К 31/13), представляющий собой светложелтый, легко растворимый в воде кристаллический порошок.

Введение этого лекарственного препарата пациенту при слабой реакции клеточного иммунитета, например при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, интерлейкинов и других острофазных белков. При воспалительных процессах этот иммуномодулятор на несколько часов подавляет активность макрофагов, но одновременно усиливает микробицидную систему клеток.

Этот препарат не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений, однако при длительном лечении хронических и других заболеваний возможно привыкание организма пациента и

снижение результативности действия применяемого лекарственного средства, что требует замены препарата на другой аналогичного действия, но более эффективный.

Известен способ получения лекарственного препарата, включающий
5 получение 3-аминофталгидазида, который подвергают реакции молекулярной перегруппировки с последующим воздействием гидрооксида натрия и выделением целевого продукта 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-1,4-дион натриевая соль дигидрата (см., например патент РФ № 2138264 с приоритетом от 06.05.99г., МПК: А 61 К 31/50, С
10 07 D 237/32, бюл. № 27 от 27.09.99г.).

Этот способ позволяет повысить выход продукта и уменьшить отходы производства, однако его использование ограничено получением указанного препарата.

Наиболее близким аналогом-прототипом является способ получения
15 5-амино-2,3-дигидрофалазиндиона-1,4 (люминола) (см., например, авторское свидетельство СССР № 130903 с приоритетом от 21.11.59г., бюл. № 16 за 1960 год), включающий восстановление 3-нитрофталевой кислоты в водной среде гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора с последующим упариванием раствора и его
20 нагреванием при температуре 120⁰С в присутствии гидразингидрата и уксусной кислоты.

Известный способ позволяет получать целевой продукт в виде порошка оранжевого цвета, обладающего хорошими люминесцентными

свойствами, однако его применение в качестве лекарственного препарата неэффективно.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 В основу изобретения «лекарственный препарат» положена задача найти препарат сходного с препаратом-аналогом действия, но более эффективного, например для возможной его замены в случае привыкания к нему организма пациента.

В основу изобретения «способ получения лекарственного препарата»

10 положена задача разработки процедуры, обеспечивающей возможность получения продукта, являющегося эффективным лекарственным средством, обладающим иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

15 Поставленная задача решается за счет лекарственного препарата натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, обладающего иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным свойствами.

Поставленная задача решается за счет того, что в способе получения

20 натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, включающем восстановление продукта гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора, вначале взаимодействием 3-нитрофталевого ангидрида с гидразингидратом в уксусной кислоте при температуре (90-

120)⁴C получают 5-нитро-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион, после восстановления которого гидразингидратом в водно-щелочной среде в присутствии скелетного никелевого катализатора выделяют 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-дион, который затем обрабатывают при температуре 5 (20-80)⁶C гидрооксидом натрия с добавлением низшего спирта или кетона и выделяют целевой продукт.

ЛУЧШИЙ ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат представляет собой белый или IО светложелтый, легко растворимый в воде кристаллический порошок.

Лекарственный препарат получают следующим образом:

(50-60) г 3-нитрофталевого ангидрида ($C_8H_3NO_6$) смешивают со (120-200) мл уксусной кислоты (CH_3COOH), нагревают при перемешивании до температуры (90-100)⁹C и постепенно (каплями) добавляют (15-20) мл I5 гидразингидрата ($N_2H_4 \cdot H_2O$), поддерживая температуру реакционной смеси в пределах (105-120)⁹C. По окончании дозировки гидразингидрата реакционную массу доводят до кипения и выдерживают не менее (20-45) минут, а затем быстро охлаждают до температуры (70-85)⁹C.

Выпавшие в осадок кристаллы порошка 5-нитро-2,3-20 дигидрофталазин-1,4-диона ($C_8H_3N_3O_4$) отфильтровывают и промывают уксусной кислотой с дистиллированной водой. Из фильтра дополнительно выделяют (5-10) г продукта, суммарный выход которого

составляет (80-85)% в пересчете на массу взятого 3-нитрофталевого ангидрида.

(40-5-) г 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона и (10-15) г гидрооксида калия (KOH) перемешивают до полного растворения в (500-500) мл дистиллированной воды. Раствор нагревают до (60-75)°C, а затем добавляют (12-15) мл гидразингидрата ($N_2H_4 \cdot H_2O$) и (2-5) г катализатора Ni-Ренея. Это вызывает бурную реакцию с саморазогревом и выделением азота (N_2) и водорода (H_2).

При достижении температуры (85-95)°C реакционную массу охлаждают, добавляя дистиллированную воду. Через (20-40) минут в раствор постепенно вносят еще (2-5) г катализатора, не допуская чрезмерно бурного хода реакции. Когда саморазогрев прекратится, вносят еще (5-10) г катализатора.

После завершения реакции раствор декантируют с осадка катализатора, фильтруют и выделяют в осадок 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион ($C_8H_7N_3O_2$) подкислением реакционной массы водным раствором соляной кислоты (HCl), либо смесью соляной и уксусной кислот.

Осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и сушат.

Выход продукта (82-84)% в перерасчете на массу взятого 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона.

На завершающей стадии (30-40) г 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диола растворяют в водном растворе едкого натра (NaOH) (10-15 г NaOH на 300-500 мл H_2O) при температуре раствора (20-80)°C. Затем раствор фильтруют и добавляют в него (1500-2000) мл низшего спирта (ROH), например изопропилового спирта (изо- C_3H_7OH), и выдерживают при температуре (20-25)°C в течение (2-3) часов, выделяя целевой продукт ($C_8H_6N_3NaO_2$).

Здесь можно использовать также другие низшие спирты или кетон.

Выход целевого продукта (85-90)% в пересчете на массу взятого 5-амино-2,3-дигидрофалазина-1,4-диола.

Для полученного лекарственного препарата характерны и информативны УФ спектры в области (220-400) нм, полученные в концентрации 20 мкг/мл в различных растворителях: воде, 0,01M растворе хлористо-водородной кислоты, в спирте 95% и в 0,1M растворе гидроксида натрия.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Проведенные исследования показали, что введение пациенту лекарственного препарата натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона при слабой реакции клеточного иммунитета, например при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, которая проявляется выбросом ими TNF (фактора некроза опухолей), интерлейкинов и других острофазных белков. Одновременно

также специфически реагируют на введение этого лекарственного препарата Т-лимфоциты.

При воспалительных процессах это лекарственное средство избирательно на (4-8) часов подавляет активность макрофагов, снижая соответственно уровень TNF и острофазных белков, что приводит к сглаживанию симптомов интоксикации. Одновременно происходит активизация супероксидобразующей функции и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, усиливая этим микробицидную систему клеток и купируя воспалительный процесс.

10 Эти результаты подтверждены инструментальными лабораторными исследованиями пациентов путем проведения анализа крови при проверке иммунологических показателей лейкоцитарной и лимфоцитарной систем.

Введенный лекарственный препарат практически полностью выводится из организма пациента с выдыхаемым воздухом и мочой за 15 (20-60) минут. Его применение в широком диапазоне дозировок (от 20 до 1500 мг) не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений и по механизму и по эффективности аналогично, а в некоторых случаях даже эффективней иммуномодулятора, выбранного в качестве прототипа, что позволяет варьировать этими лекарственными препаратами при 20 лечении заболеваний, связанных с необходимостью длительного применения лекарственных препаратов, чтобы избежать привыкания к ним организма пациента.

Данный лекарственный препарат может применяться в виде порошка для инъекций, а также в виде таблеток при пероральном приеме.

Возможность применения предложенного лекарственного препарата подтверждается примерами.

Пример № 1.

5 Больная С., 58 лет.

Обратилась 02.02.2000 года. Жалобы на утомляемость, приступообразный, длительно непрекращающийся кашель, периодическое повышение температуры. Предполагает, что это остаточные явления после гриппа, которым она болела с 15.01. по 10.27.01.2000 года.

При поступлении субфебрильная температура, сухой кашель, прослушиваются хрипы в легких.

Проведен курс лечения лекарственным препаратом натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион (далее Тамерит).

15 Первые пять дней инъекции Тамерита разовой дозой 300 мг на 2 мл воды для инъекций, затем прием этого лекарственного препарата перорально в виде порошка или таблеток по 100 мг 2 раза в день, через час после еды.

Через 3 дня после начала лечения заметно улучшилось общее состояние пациента, практически прекратился кашель, нормализовалась температура.

Через 10 дней состояние удовлетворительное.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в таблице 1.

Пример № 2.

Больной И., 68 лет.

Б Жалобы: затрудненное мочеиспускание с частыми позывами.

Ультразвуковое исследование (УЗИ): отмечена гипертрофия предстательной железы.

Диагноз: аденома предстательной железы 2-й степени.

Проведен курс лечения из 20 и 15 инъекций лекарственного препарата
10 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофтазазин-1,4-дион натриевой соли дигидрат с перерывом между первыми 20 и последующими 15 инъекциями в 30 суток. Дозировка препарата от 100 до 500 мг на 1-5 мл воды соответственно.

После первых 20 инъекций аденома несколько уменьшилась, однако
15 после заключительных 15 инъекций дальнейшей положительной динамики не отмечено.

Состояние больного нестабильно.

Проведен дополнительный курс инъекций Тамерита – 10 инъекций в
разовой дозе 200мг на 2мл воды для инъекций, ежесуточно по 1
20 инъекции.

Отмечено улучшение общего состояния пациента, мочеиспускание нормализовалось.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в
таблице 2.

Пример № 3.

Больной Г., 42 года.

Б Рожистое воспаление левого предплечья, отечность, обострение
псориаза, температура при поступлении – 39,9.

До обращения проявления псориаза купировались использованием
соответствующих мазей.

Проведено ежесуточное инъектирование Тамеритом в разовой дозе
100 мг лекарственного препарата на 2 мл воды для инъекций.

На 4-й день после начала отеки и гиперемия предплечья
исчезли.

Инъектирование продолжено еще в течение 5-ти дней с разовой дозой
100 мг лекарственного препарата на 1 мл воды для инъекций.

15 Состояние пациента удовлетворительное. Наблюдается существенное
улучшение состояния кожных покровов лица и рук.

Пациенту рекомендовано продолжить прием Тамерита перорально по
1-й таблетке (100 мг), 2-3 раза в день в течение еще (7-10) дней.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в
20 таблице 3.

Таблица 1.

Результаты лабораторных обследований пациента С.

Наименование показателей При поступлении При выписке

	1	2	3
Общий анализ крови			
Гемоглобин	г/л	100	147
5 Эритроциты	$\times 10^{12}/л$	3,9	5,0
Цвет.показ.		0,85	0,9
Нейкоциты	$\times 10^9/л$	4,0	5,5
Эозинофилы	%	2,9	3,0
Нейтрофилы:			
I0 палочкоядерные %		6,0	6,0
сегментоядерные %		69,5	74,0
Лимфоциты	%	20,5	23,0
Моноциты	%	5,5	6,0
СОЭ	мм/час	5	13,0
I5	Биохимический анализ крови		
Железо	мг/дл	50,0	51,5
Глюкоза	ммол/л	4,2	5,3
Мочевина	мг/дл	19,0	16,5
Мочевая кислота	мг/дл	5,3	7,1
20 Альбумин	г/л	37,5	50,0
Белок	г/л	76,5	71,5
Холестерин	мг/дл	176,6	154,0
Триглицериды	мг/дл	212,1	195,0

	1	2	3
Билирубин (общий) мг/дл		0,35	0,4
Креатинин мг/дл		0,6	0,45
Щелочная фосфатаза и/л		198,0	212,0
5 Креатинкиназа и/л		32,8	34,0
Аспаратаминотранс- фераза и/л		33,0	29,5
Аланинаминотрансфе- раза и/л		85,0	70,7
10 Гамма-глутамилтранс- фераза и/л		94,5	93,0
Лактатдегидрогеназа и/л		201,0	207,5

Результаты исследования клеточного и гуморального

	иммунитета		
15	Иммуноглобулин А г/л	2,15	2,20
	Иммуноглобулин М г/л	2,0	2,21
	Иммуноглобулин G г/л	11,0	12,4
	T-лимфоциты %	52,0	67,0
20	B-лимфоциты %	18,0	24,5
	Фагоцитоз латекса %	60,0	76,2
	TNF	15,0	22,5

	1	2	3
T-келперы	%	26,0	29,5
T-супрессоры	%	21,0	23,5

Таблица 2.

5 Результаты лабораторных обследований пациента И.

Наименование показателей При После инъекций
 поступления 2-амино 5 амина

	1	2	3	4
Общий анализ крови				
10 Гемоглобин	г/л	120	130	135
Эритроциты	$\times 10^{12}/л$	5,0	5,20	5,25
Цвет.показ.		0,9	0,95	0,95
Лейкоциты	$\times 10^9/л$	6,50	6,20	6,21
Эозинофилы	%	4,0	3,80	3,85
15 Нейтрофилы:				
палочкоядерные	%	6,5	5,5	6,0
сегментоядерные	%	60,0	64,3	70,0
Лимфоциты	%	12,0	12,5	14,6
Моноциты	%	3,0	2,5	2,5
20 СОЭ	мм/час	35	17,0	10

	1	2	3	4
Биохимический анализ крови				
Железо	мг/дл	116,4	122,5	123
Глюкоза	ммол/л	5,0	5,4	6,0
5 Мочевина	мг/дл	10,1	16,2	15,9
Мочевая кислота	мг/дл	2,7	5,3	6,3
Альбумин	г/л	38,8	51,6	60,5
Белок	г/л	71,3	69,0	65,5
Холестерин	мг/дл	204,2	195,7	176,4
10 Триглицериды	мг/дл	160,1	135,0	128,0
Билирубин (общий)	мг/дл	0,3	0,52	0,55
Креатинин	мг/дл	0,47	0,38	0,34
Щелочная фосфатаза	и/л	212,7	202,0	207,2
15 Креатинкиназа	и/л	34,0	37,5	38,5
Аспаратаминотранс-				
фераза	и/л	35,5	29,9	28,6
Аланинаминотрансфе-				
раза	и/л	87,7	72,5	68,2
20 Гамма-глутамилтранс-				
фераза	и/л	105,5	97,5	92,4
Лактатдегидрогеназа	и/л	204,7	210,0	214,5

	1	2	3	4
Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета				
Иммуноглобулин А	г/л	2,07	2,33	2,41
5 Иммуноглобулин М	г/л	1,92	2,07	2,11
Иммуноглобулин G	г/л	11,1	12,3	12,6
Т-лимфоциты	%	54,5	66,0	71,6
В-лимфоциты	%	15,5	23,8	29,1
Фагоцитоз латекса	%	44,0	65,3	83,0
10 TNF		15,5	20,9	23,0
Т-хелперы	%	27,2	30,7	32,4
Т-супрессоры	%	19,7	23,5	24,0

Таблица 3.

I5 Результаты лабораторных обследований пациента Г.

Наименование показателей При поступлении При выписке

	1	2	3
Общий анализ крови			
20 Гемоглобин	г/л	122	148
Эритроциты	$\times 10^{12}/л$	6,2	6,9
Цвет.показ.		0,92	0,98
Лейкоциты	$\times 10^9/л$	7,0	6,2

	1	2	3
Эозинофилы	%	4,7	4,0
Нейтрофилы:			
палочкоядерные	%	6,0	5,7
5 сегментоядерные	%	62,0	65,5
Лимфоциты	%	19,9	26,3
Моноциты	%	2,7	2,0
СОЭ	мм/час	37	16,0

Биохимический анализ крови

10 Железо	мг/дл	114,4	125,5
Глюкоза	ммол/л	5,4	5,9
Мочевина	мг/дл	12,9	11,9
Мочевая кислота	мг/дл	3,2	4,15
Альбумин	г/л	46,5	57,1
15 Белок	г/л	76,2	77,7
Холестерин	мг/дл	209,0	200,6
Триглицериды	мг/дл	167,0	172,2
Билирубин (общий)	мг/дл	0,85	0,65
Креатинин	мг/дл	0,90	0,85
20 Щелочная фосфатаза	и/л	209,0	221,0
Креатинкиназа	и/л	31,5	37,5
Аспаратаминотранс-			

	1	2	3
	фераза и/л	30,5	27,3
Аланинаминотрансфе-			
	раза и/л	80,1	58,5
Б Гамма-глутамилтранс-			
	фераза и/л	93,1	95,2
Лактатдегидрогеназа	и/л	210,5	229,6

Результаты исследования клеточного и гуморального

10

иммунитета

	Иммуноглобулин А	г/л	2,20	2,47
	Иммуноглобулин М	г/л	1,80	2,31
	Иммуноглобулин G	г/л	13,0	13,7
	Т-лимфоциты	%	57,7	60,3
15	В-лимфоциты	%	26,2	25,0
	Фагоцитоз латекса	%	60,6	83,4
	TNF		16,5	24,4
	Т-хелперы	%	19,0	31,2
	Т-супрессоры	%	18,2	20,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат, обладающий иммуномодулирующими, а также противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, отличающийся тем, что он представляет собой натриевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион.
2. Способ получения лекарственного препарата натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, включающий восстановление продукта гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора, отличающийся тем, что вначале взаимодействием 3-нитрофалеевого ангидрида с гидразингидратом в уксусной кислоте при температуре (90-120)°C получают 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, после восстановления которого гидразингидратом в водно-щелочной среде в присутствии скелетного никелевого катализатора выделяют 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, который затем при температуре (20-80)°C обрабатывают гидрооксидом натрия с добавлением низшего спирта или кетона и выделяют целевой продукт.

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

[получена Международным бюро 25 июня 2001 (25.06.01); первоначально заявленный пункт 1 формулы изобретения изменён; оставшийся пункт формулы изобретения оставлен без изменений (1 страница)]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1.-Применение натривой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин 1,4-дион в качестве лекарственного препарата, обладающего иммуномодулирующими, а также противовоспалительными и 5 антиоксидантными свойствами.

2.-Способ получения лекарственного препарата натривой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, включающий восстановление продукта гидразингидратом в присутствии скелетного никелевого катализатора, отличающийся тем, что вначале I0 взаимодействием 3-нитрофалевого ангидрида с гидразингидратом в укусной кислоте при температуре (90-120)°C получают 5-нитро-2,3-дигидрофалазин-1,4-дион, после восстановления которого гидразингидратом в водно-щелочной среде в присутствии скелетного никелевого катализатора выделяют 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4- I5 дион, который затем при температуре (20-80)°C обрабатывают гидрооксидом натрия с добавлением низшего спирта или кетона и выделяют целевой продукт.

ИЗМЕНЁННЫЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 19)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 01/00086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K 31/502, C07D 237/32, A61P 37/02, 39/06, 29/00

International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K 31/13, 31/50, 31/502, C07D 237/32, A61P 29/00, 37/02, 39/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	SU 130903 A (E.P. KRY SIN et al.) 1960	
X	The description, pages 1, 2	1
A		2
A	RU 2113222 C1 (ZAKRYTOE AKTSIONERNOE OBSHESTVO "TSENTR SOVREMENNOI MEDITSINY "MEDIKOR") 20 June 1998 (20.06.98)	1
A	SU 656516 A (DZE BUTS KOMPANY LIMITED) 05 April 1979 (05.04.79)	2
A	US 4226993 A (MILES LABORATORIES, INC.) 7 October 1980 (07.10.80)	2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 May 2001 (03.05.01)

Date of mailing of the international search report
10 May 2001 (10.05.01)

Name and mailing address of the
ISA/RU

Authorized officer

Telephone No.(095)240-25-91

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 01/00086

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/502, C07D 237/32, A61P 37/02, 39/06, 29/00

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 31/13, 31/50, 31/502, C07D 237/32, A61P 29/00, 37/02, 39/06

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	SU 130903 A (Е.П. КРЫСИН и др.) 1960	1
A	описание, страницы 1, 2	2
A	RU 2113222 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ЦЕНТР СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ "МЕДИКОР") 20.06.1998	1
A	SU 656516 A (ДЗЕ БУТС КОМПАНИ ЛИМИТЕД) 05.04.1979	2
A	US 4226993 A (MILES LABORATORIES, INC.) Oct. 7, 1980	2

☐ Исследующие документы указаны в продолжении графы С.☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылаемых документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

Е более ранний документ, но опубликованный на дату

международной подачи или после нее

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

Р документ, опубликованный до даты международной подачи,

но после даты испрашиваемого приоритета

и т.д.

Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

У документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 03 мая 2001 (03.05.2001)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 10 мая 2001 (10.05.2001)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Н. Докшина

Телефон № (095)240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)